



263721

263721

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España  
y todos sus territorios y plazas de so-  
beranía, a favor de:

HERMANOS PALOMO S. A.

sociedad española, domiciliada en Barcelo-  
na, calle Provenza nº 251, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS ARIL-  
SULFONATOS-2-AMINO-1-FENIL-1,3 PROSPANODIOL,  
CONCRETAMENTE p-TOLUENSULFONATO-2-AMINO-1,p-  
NITROFENIL-1,3 PROSPANODIOL, A PARTIR DE  
HALOGENUROS DE FENACILO".

=====

263721



MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de nuevos arilsulfonatos-2-amino-1-fenil-1,3 propanodiol, concretamente p-toluensulfonato-2-amino-1,p-nitrofenil-1,3 propanodiol, a partir de halogenuros de fenacilo. - - - - -

5.

El nuevo compuesto que se describe en la presente memoria y sus intermedios cuyo procedimiento de obtención es objeto de la presente patente, y concretamente el p-toluensulfonato-2-amino-1,p-nitrofenil-1,3

10.

propanodiol en sus formas diastereoisómeras y racémicas, ya sea desdoblado o no en sus componentes ópticamente activos, se ha encontrado que tiene aplicación práctica y ventajosa como estabilizante fotoquímico y antioxidante mostrándose activo en la estabilización de sustancias fácilmente alterables como las vitaminas del grupo de

15.

la K, tocoferoles, compuestos alterables por la luz, como los nitrofuranos y corrector de piensos, también es producto de partida para obtener derivados aplicables a estos fines e igualmente mediante aplicación del procedimiento de la patente española de invención nº 260.014, puede partirse de ellos para la obtención de antibióticos como la cloromicetina, el D(-)-trheo 2-diclorocetamido-1,p-nitrofenil-1,3 propanodiol. - - - - -

20.

25.

La síntesis de aminas de Delepine, es aplicada por C. Mannich y F.L. Hann (Ber-44-1542-1911) como método general y expeditivo para la obtención de alfa-aminofenacilos, por la reacción de halogenuros de fena-

263721



30.

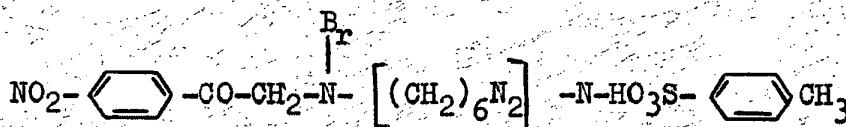
cilo y hexametilentetramina en cloroformo, seguido de hidrólisis por ácidos clorhídricos en condiciones moderadas. El método es utilizado por L.M. Long y colab. (J. Am. Chem. Soc. 71.2473 1949) en la preparación del clorhidrato de alfa-amino-p-nitrofenacilo. La obtención de estos compuestos transcurre con la intermedia formación del complejo de hexametilentetramina. - - - - -

35.

Si bien era conocido el tratamiento de haluros de fenacilo con hexametilentetramina para obtener el complejo mencionado anteriormente de exametilentetramina y halogenuro de p-nitrofenilo, nosotros hemos encontrado y reivindicamos en la presente patente un proceso aplicable a la preparación de algunos compuestos de alfa-aminofenacilos, consistente en hacer reaccionar el correspondiente halogenuro de fenacilo con arilsulfonatos de hexametilentetramina, así por ejemplo con el halogenuro de p-nitrofenacilo y p-toluensulfonato de hexametilentetramina, es aislada la nueva sustancia el p-toluensulfonato de halogenuro de p-nitrofenacilhexametiltrisaminamonio de fórmula:

40.

45.



50.

El halogenuro de p-nitrofenacilo utilizado en la preparación del producto anterior puede ser obtenido por los procedimientos debidos a C. Engler y O Zielke (Ber. 22.204 (1889) y J. Iwao y Y. Komiyana (J. Pharm. Soc. Japan., 72.195-7 1952) y el p-toluensulfonato de hexametilentetramina (urotropina) por combinación del ácido p-toluensulfónico y la hexametilentetramina en medio alcohólico, compuesto nuevo cuya pre-

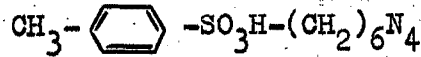
55.

263721



paración también reivindicamos en la presente patente y cuya fórmula es:

60.



La reacción es llevada a cabo en alcoholes como el etanol, donde el p-toluensulfonato de urotropina es soluble a temperaturas variables según la concentración, cristalizando en frío, siendo posible realizarla tanto en fase homogénea como heterogénea y mediante la intervención de catalizadores básicos como la urea, alcoxiaminas terciarias, alquilaminas terciarias y la misma hexametilentetramina; entendiéndose por catalizadores sustancias que en pequeñas cantidades se encuentran presentes en el medio de la reacción, favoreciéndola y pudiéndose ser halladas inalteradas. - - - - -

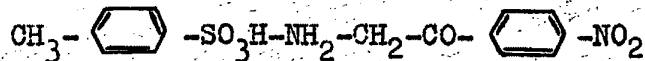
65.

70.

Hidrolizando el p-toluensulfonato del halogenuro de p-nitrofenacil-hexametilentriaminamonio, en alcoholes con ácido clorhídrico, operando a temperaturas variables de 20 a 40° por espacio de 4 a 8 horas, es obtenido, contrariamente a los procedimientos usuales que aislan el compuesto clorhidrato, el p-toluensulfonato de alfa-amino-p-nitrofenacilo, compuesto nuevo que precipita con rendimiento prácticamente cuantitativo y cuya fórmula es : - - - - -

75.

80.



Así como en otros métodos conocidos, algunos de ellos citados en la presente memoria, el producto de la reacción halogenuro de fenacilo y hexametilente-

263721



85. tramina es obligado su aislamiento del medio de reacción, consiste en halogenuros de carbono, para someterlo a hidrolisis en el medio hidrolizante en otra fase operatoria, ya que es sabido que la obtención de alfa-aminofenacilos y sus sales, producto de la reacción más arriba citada es efectuada con muy pobre rendimiento por su mayor descomposición cuando se utilizan alcoholes; es ahora, con el procedimiento descrito en la presente patente por el que se obtiene un nuevo producto estable en los medios alcohólicos de uno a cuatro átomos de carbono, a saber el p-toluensulfonato del halogenuro de p-nitrofenacil-hexametilentriaminamonio, el cual no tan solo no es necesariamente aislado del medio de reacción, sino que es ventajoso no separarlo, para ser sometido en una única fase operatoria, la de su formación e hidrólisis, sin más que añadir ácidos inorgánicos, para constituir el medio hidrolizante adecuado, siendo ello una notable simplificación industrial y por tanto económica del nuevo método que se describe que repercute en el costo de obtención del producto final. - - - - -
- 90.
- 95.
- 100.
- 105.

Subsiguiente tratamiento de los arilsulfonatos de alfa-aminofenacilo con trioximetileno o solución de formaldehido en alcoholes, por ejemplo p-toluensulfonato-alfa-amino-p-nitrofenacilo es obtenido el p-toluensulfonato-alfa-amino-beta-hidroxi-p-nitropropiofenona, con la intervención de bases débiles como acetato sódico, acetatos de trialquilaminas. Al mismo nuevo producto se llega por hidrolisis ácida del alfa-

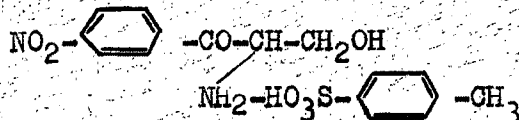
110.

26372



p-toluensulfonamido-beta-hidroxi.p-nitropropiofenona  
y cuya fórmula es: - - - - -

115.



Se hace aplicación en la presente patente de la adaptación del método de R.C. Fuson y colab. (J.Am. Chem. Soc. 60.2935 1938) con la utilización de formaldehidos y sustancias capaces de liberarlo ya sea medio básico o ácido para la obtención de propiofenonas beta sustituidas como el grupo hidroxilo o grupos capaces de originarlo fácilmente como el halogenuro y el ester. - - - - -

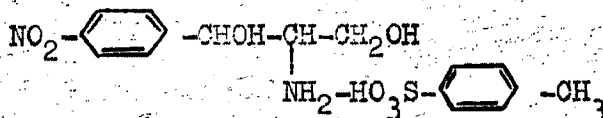
120.

125.

El p-toluensulfonato de alfa-amino-p-nitrofenacilo tratado en acetona con cloruro de p-toluensulfonilo y p-toluensulfonato sódico o con anhídrido p-toluensulfonico, obtenido éste por el procedimiento de Meyer y colab. (Monatsh 34,569 1913), es preparado el alfa-sulfonamido derivado, el cual en alcoholes con formaldehido o trioximetileno en presencia de bases inorgánicas u orgánicas da lugar a la formación del nuevo producto alfa-p-toluensulfonamido-beta-hidroxi.p-nitropropiofenona. Este producto puede ser reducido al correspondiente 1,3 diol o hidrolizado como anteriormente ha sido indicado cuya fórmula es :- - - - -

130.

135.



La reducción del p-toluensulfonato de alfa-amino-beta-hidroxi.p-nitropropiofenona es efectuada en

140.

263724<sup>2</sup> EN



145. isopropanol con isopropóxido de aluminio, permitiendo la obtención del p-toluensulfonato de alfa-amino 1,p-nitrofenil-1,3 propanodiol en sus formas diastéreoisómeras y racémicas siendo la forma trheo la de mayor rendimiento, con fórmula indicada anteriormente. - - - - -

150. La particularidad importante del procedimiento que ha sido reseñado, consiste en la fácil y práctica obtención de los p-toluensulfonatos, productos conseguidos con rendimientos muy elevados, estabilidad y pureza. Con la fácil adquisición de ácidos arilsulfónicos, de los cuales el ácido p-toluensulfónico es obtenido de un importante sub-producto industrial como es el cloruro de p-toluensulfonilo, hacen el proceso especialmente industrial y económico, incluyendo la sencilla preparación de arilsulfonatos de hexametilentetramina, que puede ser llevada a cabo en el medio adecuado para la siguiente reacción con el halogenuro de fenacilo. - - - - -

160. También presentan los arilsulfonatos-alfa-aminofenacilo la ventaja de su fácil transformación en acil derivados en el grupo amino, operando en condiciones normales, con anhídrido de ácidos y cloruros de ácidos carboxílicos, siendo con los primeros temperaturas adecuadas del orden de los 50° a 70°, debido a la estabilidad de los productos objeto de la presente patente, siendo suficiente para ello la simple reacción por los métodos generales conocidos, S. Gabriel (Ber 1283-1910). No obstante, se especifican en la presente

165. patente unos métodos especialmente aptos para la preparación de alfa-acetamido-p-nitroacetofenonas y derivados de la propiofenona consiste en la reacción por ejemplo,

170.

263721



175.

del p-toluensulfonato-alfa-amino p-nitroacetofona con cloruro de p-toluensulfonilo en presencia de acetato sódico. Si la reacción es llevada en medio acuoso, el producto final es el p-toluensulfonato del aminofenacilo derivado; efectuada en ácido acético es aislado el alfa-acetamido-p-nitroacetofenona. Este compuesto es igualmente formado cuando se calienta el p-toluensulfonato en anhídrido acético con la presencia de catalizadores ácidos inorgánicos como el ácido sulfúrico o fosfórico o bien ácidos arilsulfónicos, a diferencia de los otros métodos citados que utilizan bases. - - - - -

180.

A pesar de la fácil transformación en los alfa-acilamido p-nitro-fenacilos, que ha sido anteriormente citada como una de las propiedades químicas de los arilsulfonatos alfa-amino-p-nitrofenacilo, son destacables diferencias fundamentales entre los arilsulfonatos y sulfonamidos compuestos de los alfa-aminofenacilos y alfa-amino-beta-hidroxi-propiofenonas con grupos sustituyentes en el anillo aromático, frente a los alfa-acilamidofenacilos, a saber: - - - - -

185.

190.

a) Mayor estabilidad de los alfa-sulfonamido-fenacilos y alfa-arilsulfonatos-aminofenacilo a la acción del calor y agentes químicos como los ácidos inorgánicos diluidos y ácidos orgánicos concentrados, reductores como los alcoxidos de aluminio. Mereciendo destacar la inestabilidad de los acetatos y acilamidofenacilos.

195.

b) Los nuevos compuestos de arilsulfonato-alfa-aminofenacilos y alfa-amino-beta-hidroxi-propiofenonas,

ENE



200. por su prácticamente insolubilidad en los disolventes acuosos, alcohólicos, cetónicos, permiten obtener los alfa-aminofenacilos con rendimientos prácticamente cuantitativos, al no existir pérdidas por disolución. No siendo así con los acilamidofenacilos. - - - - -

205. c) Por ser los ácidos arilsulfónicos, productos baratos de la industria, entre ellos el ácido p-toluensulfónico, utilizado en la presente patente para el proceso de elaboración de los mencionados alfa-aminofenacilos, hacen el proceso más económico que con el empleo de ácidos orgánicos carboxílicos, productos de mayor costo y menor rendimiento. - - - - -

210.

Se hace constar que para el objeto de la presente patente es producto de partida el alfa-p-toluensulfonamido-fenacilo, obtenido por los procedimientos de S. Gabriel (BER. 47.1337 1914) y G.R. Harington y colab. (J. Chem. Soc., 706 (1940)) asequible a ulteriores transformaciones indicadas en el desarrollo de la memoria de la patente, tales como transformación en alfa-p-toluensulfonamido beta-hidroxi-propiofenona, reducción del carbónilo, nitración y posterior hidrólisis con aplicación de los para-toluensulfonatos de alfa-aminofenacilo en diversas fases operatorias. - - - - -

215.

220.

EJEMPLO 1.

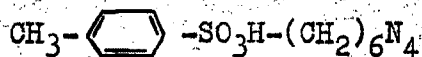
225. En 100 ml de etanol se adicionan 34 gr de ácido para-toluensulfónico agita hasta disolución, 28 gr de hexametilentetramina y agitando se calienta hasta completar la solución. Se deja enfriar lentamente, filtra una vez a 5º obteniéndose 50 gr de p-toluensulfonato

263721.2 C.M.E.



de hexametilentetramina, rendimiento 80%, solubles en agua; F. 162-3. La fórmula de este producto es:

230.

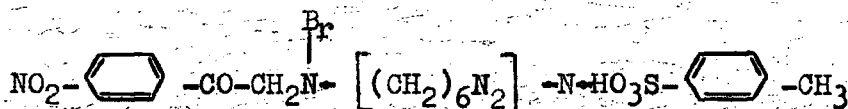


EJEMPLO 2

A 100 ml de etanol de 96° se añaden 15 gr de hexametilentetramina, 17 gr de ácido de p-toluensulfónico y agita a temperatura ambiente produciéndose una fina dispersión de p-toluensulfonato de hexametilentetramina. Se adicionan seguidamente 2 gramos de urotropina o de urea y 24 gr. de bromuro de p-nitrofenacilo. Se agita a temperatura de 20° a 25° durante tres horas. Enfriada la mezcla a 10° se filtra y lava con etanol de 96°, obteniéndose 50 gr. de p-toluensulfonato-bromuro de p-nitrofenacil-hexametilentriaminamonio, insoluble en agua, de color crema claro, F. 152-4 con descomposición. La fórmula de este producto es:

235.

240.



245.

EJEMPLO 3

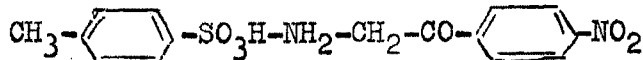
En una solución de 132 ml de etanol y 64 ml de ácido clorhídrico concentrado, se disuelven agitando 60 gr del producto obtenido según el ejemplo 2, a temperatura de 40° durante 1 hora. Una vez frío a 10° se filtra lavando con etanol acuoso. El producto blanco ligeramente amarillo se cristaliza del metanol-acuoso obteniendo 36 gr de p-toluensulfonato alfa-amino-p-nitrofenacilo, laminillas o agujitas. F.235-6 con descomposición, rendimiento 94%. La fórmula del compuesto es:

250.

263721



255.

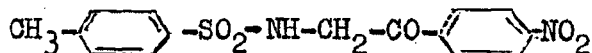


EJEMPLO 4

A una suspensión de 10 gr de acetato sódico en 100 ml de acetona se adicionan 34 gr de anhídrido p-toluen sulfónico y calentando a suave reflujo se adicionan de una sola vez 35 gr de p-toluensulfonato alfa-amino-p-nitroacetofenona. Después de mantener el calentamiento durante diez minutos, se deja enfriar filtra destilando acetona. El residuo se recristaliza del etanol, obteniendo 32 gr de alfa-p-toluensulfonamido-p-nitroacetofenona.

260.

265. F = 120-125°. La fórmula del compuesto es:

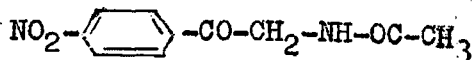


EJEMPLO 5

En 75 ml de ácido acético se disuelven calentando 20 gr de acetato sódico y 20 gr de cloruro de p-toluensulfonilo, a continuación se añaden 33'5 gr de p-toluensulfonato de alfa-amino-p-nitrofenacilo, calentando a 100° durante quince minutos, se concentra a presión reducida y el residuo es diluido en agua, filtra recristalizando en etanol, obteniéndose 18 gr de alfa-acetamido-p-nitroacetofenona, F = 160 - 1°. La fórmula es:

270.

275.



EJEMPLO 6

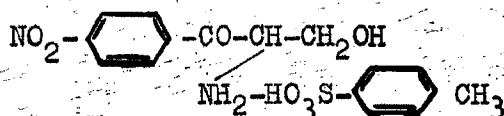
a) Se suspenden 66'8 gr de alfa-p-toluensulfonamido-p-nitroacetofenona en 100 ml de etanol 90%, 8 gr. de trioximetileno y 2 gramos de fosfato trisódico, agitan-

263721 ENE



280. do durante tres horas a temperatura de 25-28° se enfría a 10°, filtra y lava con agua, aislando 70 gr de alfa p-toluensulfonamido-beta-hidroxi-p-nitropropiofenona. - - -

b) El producto anteriormente obtenido se calienta a reflujo con ácido clorhídrico concentrado hasta completa disolución, favoreciendo la rapidez de hidrólisis la adición de suficiente ácido acético para facilitar la solución. Una vez frío a 5° previamente diluido, se aislan 70 gr de p-toluensulfonato-alfa-amino-beta-hidroxi-p-nitropropiofenona, cristalizado del etanol acuoso se obtiene en escamitas brillantes con F = 194-5°, rendimiento 95%. La fórmula del compuesto es :



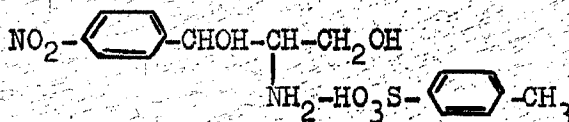
EJEMPLO 7

295. a) Una suspensión de 2 gr de p-toluensulfonato-alfa-amino-beta-hidroxi-p-nitropropiofenona en 50 ml de isopropanol destilado previamente con sodio, añadidos 2,5 gr de isopropóxido de aluminio, es calentado a suave ebullición, fraccionando la acetona. Una vez es negativo el

300. test de acetona en las cabezas de destilación se prosigue calentando durante 15 minutos. Se adicionan 10 ml de agua y destila el alcohol a presión reducida. El residuo es disuelto en la mínima porción de ácido clorhídrico concentrado, decolorado y obteniendo por adición de ácido p-toluen-

305. sulfónico el D.L. Trreo-p-toluensulfonato de alfa-amino-1-p-nitrofenil-1,3 propanodiol. La forma eritro queda en la solución, de donde puede ser recuperada. La fórmula es:

263721



310.

b) En las anteriores condiciones el p-toluensulfonamido derivado obtenido según el ejemplo 6, es reducido a alfa-p-toluensulfonamido-1 p-nitrofenil 1,3 propanodiol, en sus formas diastereodómeras. Por calentamiento con ácido clorhídrico concentrado a ebullición suave durante 2 horas se hidroliza al p-toluensulfonato de las formas diastereoisómeras de alfa-amino-1,p-nitrofenil-1,3 propanodiol. - - - - -

315.

2 horas se hidroliza al p-toluensulfonato de las formas diastereoisómeras de alfa-amino-1,p-nitrofenil-1,3 propanodiol. - - - - -

EJEMPLO 8

320.

Se suspenden 5 gr de p-toluensulfonato alfa-amino p-nitrofenacilo en 25 ml de anhídrido acético al que se ha añadido una gota de ácido sulfúrico concentrado, se calienta a 80-90º agitando hasta que se obtiene una solución completa, se destila y el residuo es diluido en agua con agitación. Se filtra cristalizando del etanol, obteniendo 3 gr con F = 160-1. Este producto es idéntico al obtenido por el procedimiento descrito en el ejemplo 5. - - - - -

325.

Habiendose descrito suficientemente la invención se hace constar que el objeto de la presente patente de invención es el que se concreta en la primera de las reivindicaciones siguientes, ya sea considerada aisladamente, ya sea considerada junto con una o varias de las reivindicaciones restantes en sus combinaciones técnicamente posibles. - - - - -

330.

NOTA

335.

Se declaran de novedad y propiedad para España

263721



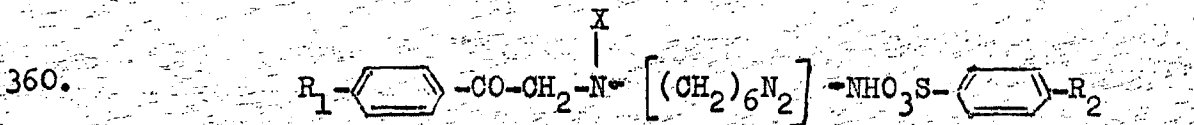
1961

y todos sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - - - -

REIVINDICACIONES

340. 1ª. Procedimiento de obtención de nuevos arilsulfonatos-2-amino-1-fenil-1,3 propanodiol, concretamente p-toluensulfonato-2-amino-1,p-nitrofenil-1,3 propanodiol, a partir de halogenuros de fenacilo, caracterizado por someter a tratamiento alfa-haloacetofenonas, sustituidas o no en el anillo, con arilsulfonatos de hexametilente-
345. tramina; hidrolizar el compuesto resultante de la anterior reacción para obtener arilsulfonatos de alfa-aminocetofenonas; transformar éstos en sulfonamido derivados mediante cloruros de arilsulfonilo o anhídridos arilsulfónicos; convertir los sulfonamidos en derivados de la beta-hidroxi-
350. propiofenona tratándolos con formaldehido en presencia de catalizadores básicos y finalmente reducir el carbonilo del producto resultante, antes o después de la hidrólisis ácida, en presencia de alcóxidos de aluminio y alcoholes de uno a cuatro átomos de carbono. - - - - -

355. 2ª. Procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado porque se hace reaccionar, en presencia de adecuados catalizadores, haluros de fenacilo, sustituidos o no en el anillo, con arilsulfonatos de hexametilente-
- tetramina, obteniendo compuestos de fórmula general



en los que los anillos aromáticos pueden estar parcialmente

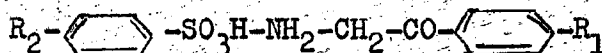


sustituídos en la posición "para" por R<sub>1</sub> = nitro y R<sub>2</sub> = metilo, pudiendo X representar en la fórmula cloro o bromo

365. 3ª. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el catalizador básico utilizable para la reacción es urea, alcoxiaminas terciarias y la misma hexametilentetramina indistintamente o conjuntamente, en medios alcohólicos en los que el alcohol tenga de uno a cuatro átomos de carbono. - - - - -

370. 4ª. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque los productos de fórmula general indicados en la reivindicación 2ª son sometidos a hidrólisis ácida en disolventes acuoso-alcohólicos de uno a cuatro átomos de carbono para obtener el compuesto de la fórmula general

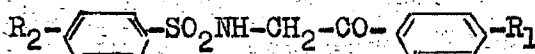
375.



donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el mismo significado consignado en la reivindicación 2ª. - - - - -

380. 5ª. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por tratar los productos de la fórmula general de la nota 4 haciéndolos reaccionar con anhídridos arilsulfónicos en cetonas a temperaturas de 50-80º para transformarlos en productos de fórmula general

385.



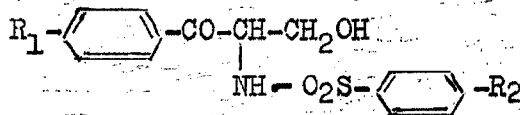
pudiendo el anillo aromático soportar otros sustituyentes en otras posiciones de los anillos pero siempre conservando en posición "para" substituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> siendo R<sub>1</sub> = nitro y R<sub>2</sub> = metilo, y tratar en medios acuoso-alcohó

263721



390.

licos o alcohólicos el anterior producto, con formaldehido o productos que liberen el formaldehido de sus combinaciones y con la intervención de catalizadores básicos a temperaturas de 20-40° para obtener el producto de la fórmula general



395.

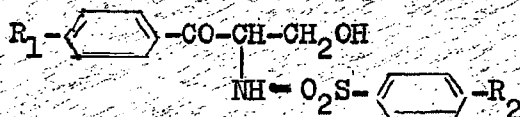
6<sup>a</sup>. Procedimiento según la reivindicación 5,

caracterizado por emplear como catalizador básico, fosfatos, boratos y acetatos alcalinos y/o alcalinotérreos, sus mezclas o en combinación con sales de ácidos débiles y bases orgánicas. -----

400.

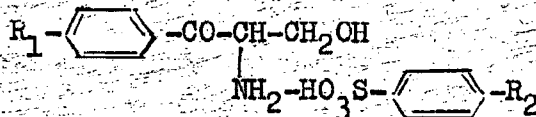
7<sup>a</sup>. Procedimiento según las reivindicaciones 5

y 6 caracterizado por someter a hidrólisis ácida en medio acético acuoso el producto de la fórmula general



405.

calentando a temperaturas de 50-100°, para transformarlo en el compuesto de la fórmula general



410.

siendo R<sub>1</sub> = nitro y R<sub>2</sub> = metilo y pudiendo tener el anillo otros grupos transformables en R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>. -----

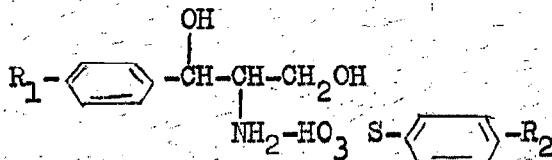
8<sup>a</sup>. Procedimiento según la reivindicación 7, ca-

racterizado porque el producto obtenido según la reivindicación 7<sup>a</sup> es tratado con alcóxidos de aluminio en alcoholes de 1 a 4 átomos de carbono, para reducir el grupo carbonilo

415.



transformándolo en grupo alcohol obteniendo compuestos diastereoisómeros racémicos de fórmula general



420.

siendo R<sub>1</sub> = nitro y R<sub>2</sub> = metilo, y pudiendo tener el anillo otros grupos transformables en R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>. - - - - -

425.

9a. "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE NUEVOS ARIL-SULFONATOS-2-AMINO-1-FENIL-1,3 PROPANODIOL, CONCRETAMENTE p-TOLUENSULFONATO-2-AMINO-1,p-NITROFENIL-1,3 PROPANODIOL, A PARTIR DE HALOGENUROS DE FENACILO". - - - - -

Todo ello según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecisiete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

2 ENE 1961

*Cruz*

J.